

PRÜFUNG DER ZERFALLBARKEIT UND DER
DABEI AUFTRETENDEN BROMKONZENTRATIONEN
VON SCHLAFTABLETTEN

Joachim Engel

1976

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität München
Direktor: Prof. med. Wolfgang Spann

Prüfung der Zerfallbarkeit und der dabei auftretenden
Bromkonzentration von Schlaftabletten.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Human-Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Joachim Engel
aus München
im Jahr 1975

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Joachim Engel

Dekan: Prof. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.1.76



Im Gerichtsmedizinischen Institut der Universität München wurden bei Autopsien von Schlafmittel-Suiziden vereinzelt bis zu hühnereigroße, harte, poröse Konkreme im Magen der Toten gefunden, die man auf Restbestände der eingenommenen Tabletten zurückführte.

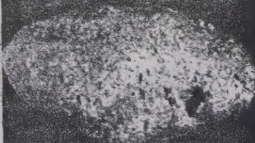
Hierzu zwei Beispiele:

Aus dem Sektionsprotokoll vom 5.7.74 (Prof. HK/S)

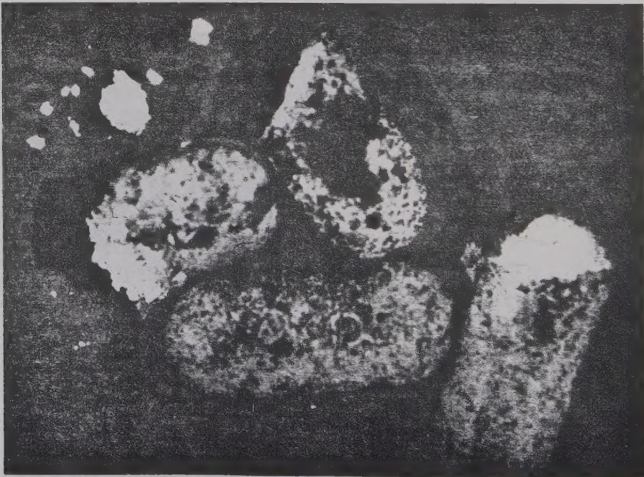
"...im Mageninhalt fand sich ein sandfarbenes, eiförmiges Gebilde von 17 g Gewicht, welches offensichtlich bei der Lagerung des asservierten Mageninhaltes entstanden war. Dies Gebilde bestand nach der dünnschichtchromatographischen Untersuchung aus Carbromal und Bromisoval" (siehe Abb. unten)

G.S. 48/74

Bolus aus Magen
Gewicht: 17g



Im zweiten Fall wurde in der II Medizinischen Klinik der Universität München bei einer Patientin mit Schlafmittelvergiftung auf dem Röntgenbild drei taubeneigroße Verschattungen im Magen festgestellt. Auch nach intensiven Magenspülungen verschwanden die im Bild festgestellten Veränderungen nicht. Bei der darauffolgenden operativen Eröffnung des Magens fand man drei poröse, etwa 4g schwere Gebilde, die laut chemischer Analyse aus Carbromal und Bromisoval bestanden. Letzteres deutet daraufhin, daß es sich um Tablettenrückstände handeln mußte. Die Patientin verstarb trotz des Eingriffs an den Folgen der Schlafmittelvergiftung. (Bilddokument, siehe unten)



Bei der Suche nach den eingenommenen Medikamenten traf man immer auf Präparate, die neben den üblichen Verbindungen wie: Bromdiaethylacetylcarbamid, Acetylbromdiaethylacetylcarbamid und Bromisovalerianylcarbamid, noch die Verbindung Diphenhydraminhydrochlorid enthielten.

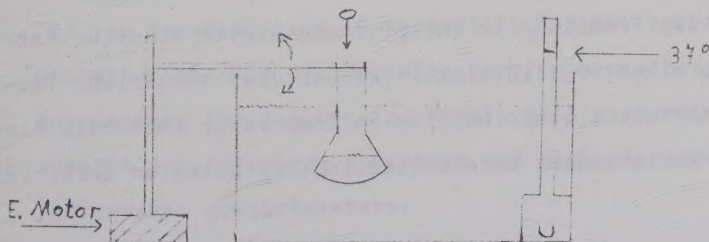
Der Verdacht lag nahe, daß aus bisher chemisch nicht geklärten Gründen eine Verklumpung der Bromverbindungen mit dem Diphenhydraminhydrochlorid vorlag.

Um diese These zu sichern, stellte ich zunächst die wichtigsten in der BRD produzierten und in der Pharmazeutischen Stoffliste aufgeführten Carbbromal, Acecarbromal, Bromisoval und Diphenhydraminhydrochlorid-haltigen Tabletten zusammen.

Es sind dies in alphabetischer Reihenfolge:

Abasin^R, Adalin^R, Addisomnol^R, Bersicaran^R, Bromural^R, Dolestan^R, Halbmond^R, Hoggar^R, Mezolun^R, Pro-dormiga^R, Rebuso^R, Sekundal^R, Somnurol^R und Tempidorm^R.

Diese Medikamente sollten auf ihre Zerfallbarkeit untersucht werden. Hierzu wurde in Anlehnung an die Zerfallsprüfung des Deutschen Arzneibuches ein Apparat konstruiert, der bei konstanter Temperatur von 37 Grad Celsius langsame Schüttelbewegungen machte (etwa 10-15 pro Minute).



Diese Apparatur gestattete eine Prüfung der Zerfallszeit ähnlich den Bedingungen des Deutschen Arzneibuches, wobei ich jedoch häufiger schüttelte, als dort vorgeschrieben wird. Unter Zerfallszeit steht im DAB:

"Die Prüfung gilt nur für Tabletten zur oralen Applikation, mit Wirkung im oder durch Resorption über den Magen-Darm-Trakt, sofern nicht eine verlängerte, verzögerte oder stufenweise Wirkung beabsichtigt ist und entsprechende Angaben gemacht werden.

In drei Erlenmeyerkolben von 100ml Inhalt, die je 50ml Wasser von 37(plus-minus 2)Grad Celsius enthalten, wird je eine Tablette gegeben.

In Abständen von jeweils einer Minute wird einmal schwach umgeschwenkt. Während der Prüfzeit muß die Temperatur des Wassers auf 37(plus-minus 2)Grad Celsius gehalten werden. Die Tabletten müssen innerhalb 15 Minuten zerfallen."(1)
Wobei Zerfallbarkeit von Prof. Ritchel folgendermaßen definiert wird:

"Unter Zerfallbarkeit einer Tablette versteht man die vollständige Auflösung eines löslichen Preßkörpers, die Auflösung löslicher Bestandteile und Freigabe der unlöslichen Bestandteile in kleiner Partikelform oder die Disaggregation des Preßlings in entsprechend kleine einzelne Partikel in einer Prüfflüssigkeit (Wasser oder künstliche Verdauungssäfte) bei einer bestimmten Temperatur innerhalb einer, je nach Tablettenart unterschiedlich, festgelegten Zeit."(2)

Versuchsbeschreibung:

Zunächst wurde das Wasser im großen Gefäß bis auf 37 Grad Celsius erhitzt. Anschließend befestigte ich den 200ml fassenden Erlenmeyerkolben so an der Schüttelmaschine, daß er bis zu drei viertel in das Wasser eintauchte.

Im Erlenmeyerkolben befand sich 100ml künstlicher Magensaft folgender Zusammensetzung:

2,0	g Natriumchlorid
80	ml 1 N Salzsäure
ad	1000 ml Wasser

Dies entspricht einem pH von etwa 1,2 nach Ritschel (3)
 Erst wenn die im Kolben befindliche Flüssigkeit ebenfalls 37 Grad Celsius erreicht hatte, wurde eine Tablette in den Kolben gebracht und dieser langsam hin und herbewegt.
 Mit einer Pipette wurden nach 30 sec, 1,3,5,10,15,30 und 60 Minuten Proben von je 5ml aus dem Überstand im Erlenmeyerkolben entnommen.

Der Bromgehalt dieser Proben wurde mit Hilfe der Röntgenfluoreszenzanalyse ermittelt. Diese Meßverfahren liefert nach Angaben von Prof. Hauck sehr exakte Werte. (4), (5).

Den einfachen Versuchsaufbau wählte ich, da er nach den bisherigen Laborerfahrungen, sowie nach Angaben von Prof. Voigt: "Es ist grundsätzlich festzustellen, daß zur befriedigenden Charakterisierung des Zerfalls bereits einfachste Versuchsanordnungen für die Praxis oftmals völlig ausreichen," (6) unseren Anforderungen entsprach und gleichbleibende Versuchsbedingungen gewährleistete.

Um einen Zusammenhang zwischen Zerfall und Wirkstoff herstellen zu können, kontrollierte ich die beim Zerfall der Tabletten auftretende Bromkonzentrationen.

Zur Verdeutlichung der im Versuch mit einer Tablette gemachten Beobachtungen gab ich in einer zweiten Versuchsreihe je 5 Tabletten einer Art in den Erlenmeyerkolben und beobachtete auch diesen Zerfall über 60 Minuten.

Im Folgenden die Ergebnisse der oben beschriebenen Versuchsreihen in alphabetischer Reihenfolge:

Zeichenerklärung:

Tablette in einige Frakmente zerbrochen	()
Tablette in grobkörnige Bestandteile zerfallen	0
Tablette in feinkörnige Bestandteile zerfallen	o
Tablette in mehligte Bestandteile zerfallen	-o-
Stecknadelgroße Verklumpungen	"
	=e=
	"
Erbsengroße Verklumpungen	=e=
	"

Abasin

Firma: Bayer

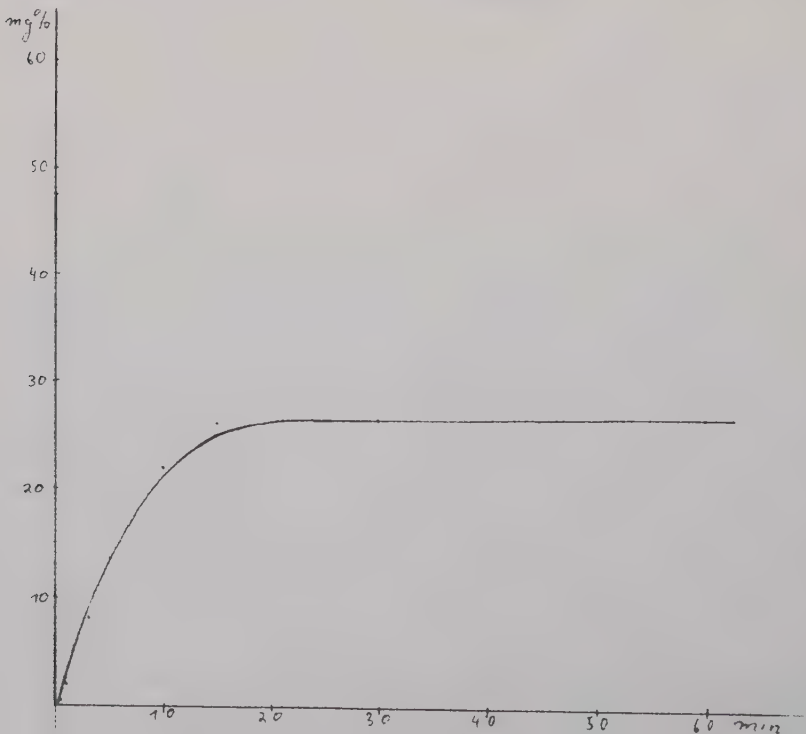
Zusammensetzung: Acetylbromdiaethylacetylcarbamid 250 mg
 Bromgehalt pro Tablette: 76 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten::

30 sec:	0 o	0,48 mg%	0 0
1 min:	o o	1,99 mg%	0 o
3 min:	o o	8,09 mg%	0 o
5 min:	o -o-	13,52 mg%	o o
10 min:	-o- o	21,93 mg%	o -o-
15 min:	-o-	25,97 mg%	o -o-
30 min:	-o-	26,58 mg%	-o- o
60 min:	-o-	26,74 mg%	-o-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentration während des Versuches:



Adalin

Firma: Bayer

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 500 mg

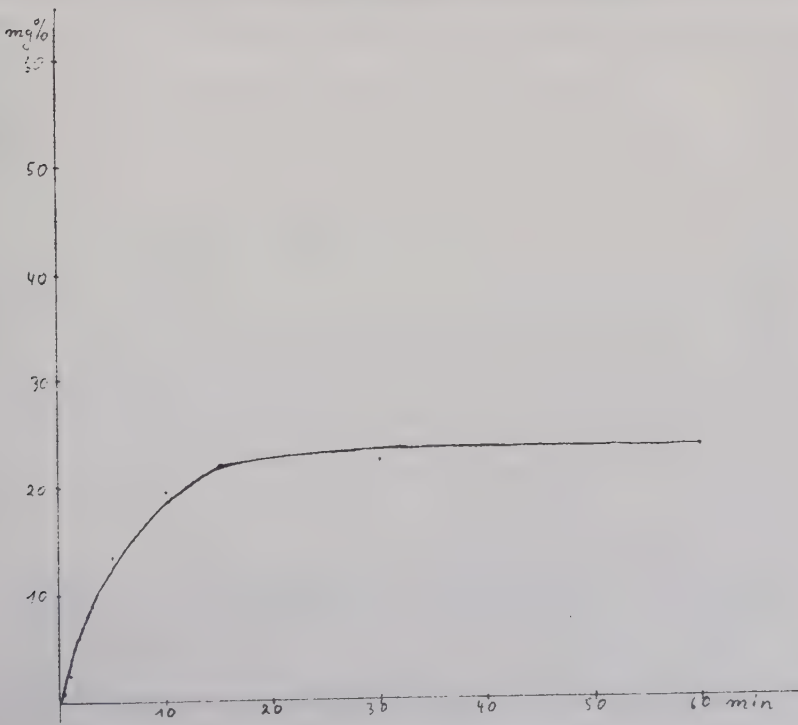
Bromgehalt pro Tablette: 169 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	() ()	0,76 mg%	() ()
1 min:	() 0	2,45 mg%	() 0
3 min:	0 0	8,93 mg%	0 0
5 min:	0 0	13,44 mg%	0 0
10 min:	0 0	19,65 mg%	0 0
15 min:	0 -0-	21,80 mg%	0 0
30 min:	-0-	22,34 mg%	0 -0-
60 min:	-0-	23,56 mg%	-0-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Addisomnol

Firma: Synochem

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 500 mg

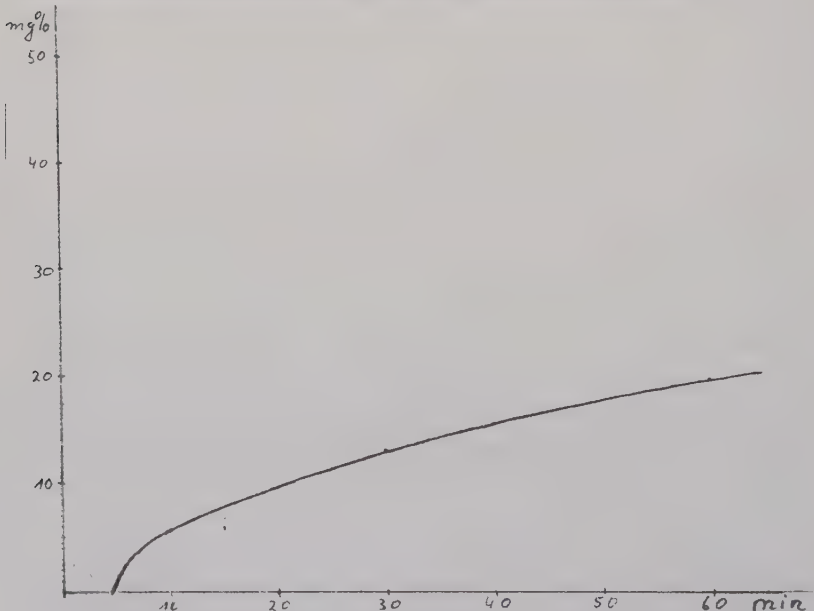
Bromgehalt pro Tablette: 169 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	-	-	-
1 min:	-	-	-
3 min:	-	-	-
5 min:	() ()	1,22 mg%	() ()
10 min:	() ()	5,08 mg%	() ()
15 min:	() 0	5,62 mg%	() ()
30 min:	() 0	13,04 mg%	() 0
60 min:	0 0	19,74 mg%	() 0

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: fast kein Zerfall.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Bersicaran

Firma: Janssen

Zusammensetzung: Ambuzetamidhydrochlorid	25 mg
Azetylsalizylsäure	200 mg
p-Azetylaminophenol	200 mg
Koffein	50 mg
Bromdiaethylacetylcarbamid	30 mg
Kodeinphosphat	10 mg
Bromisovalerianylcarbamid	10 mg

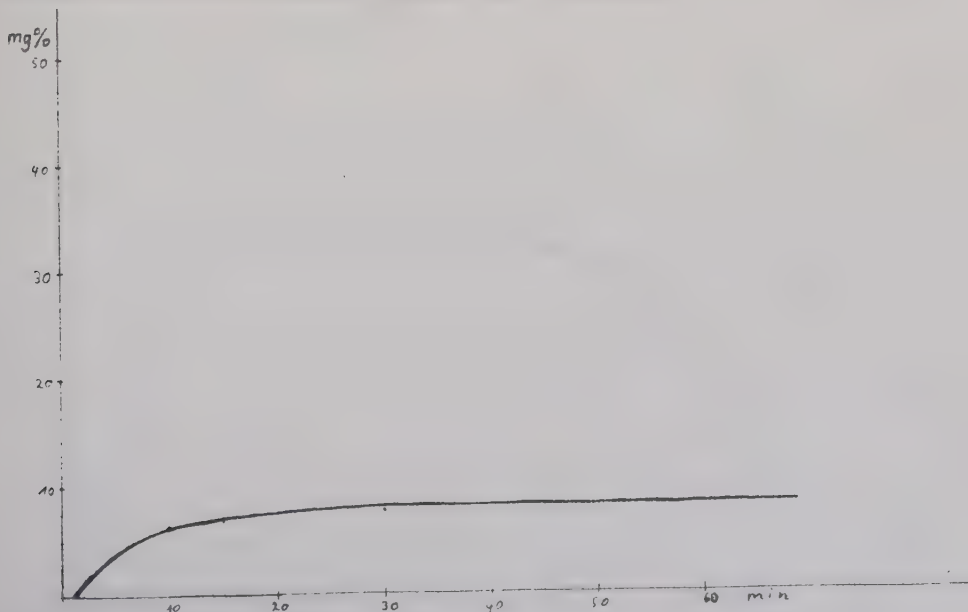
Bromgehalt pro Tablette: 13,73 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	-	-	-
1 min:	-	-	-
3 min:	0 o	2,05 mg%	0 o
5 min:	0 o	3,88 mg%	0 o
10 min:	o o	6,17 mg%	0 o
15 min:	o -o-	6,77 mg%	o o
30 min:	-o-	7,54 mg%	o -o-
60 min:	-o-	7,57 mg%	-o-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Bromural

Firma:Knoll

Zusammensetzung: Bromisovalerianylcarbamid 300 mg

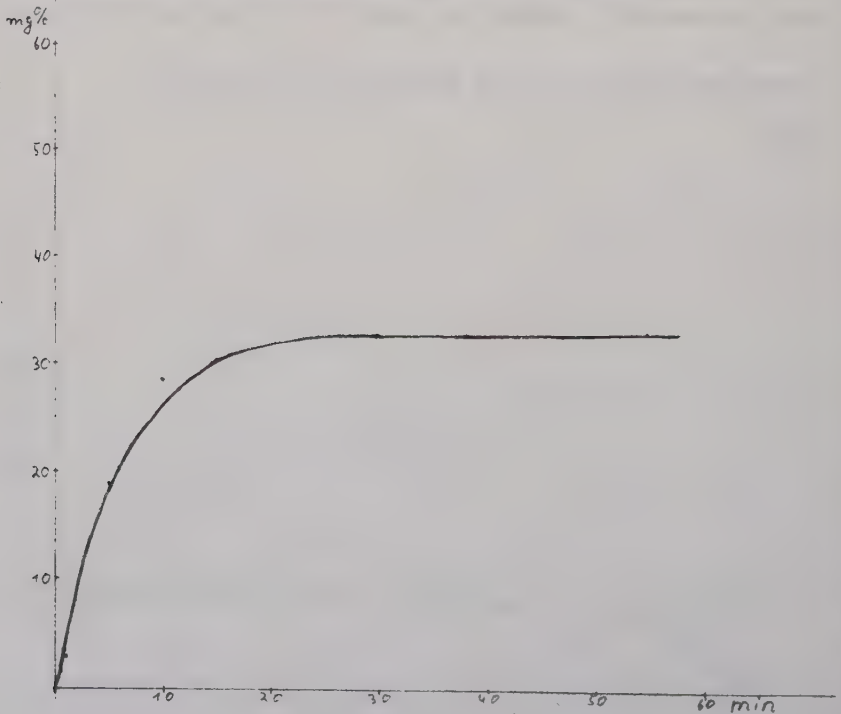
Bromgehalt pro Tablette: 107,7 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	0 0	.1,83 mg%	0 0
1 min:	0 o	2,75 mg%	0 0
3 min:	0 o	12,60 mg%	0 o
5 min:	o o	18,75 mg%	o o
10 min:	o -o-	28,63 mg%	o o
15 min:	o -o-	30,16 mg%	o -o-
30 min:	-o-	32,70 mg%	o -o-
60 min:	-o-	32,85 mg%	o -o-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehrliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Dolestan

Firma: Much

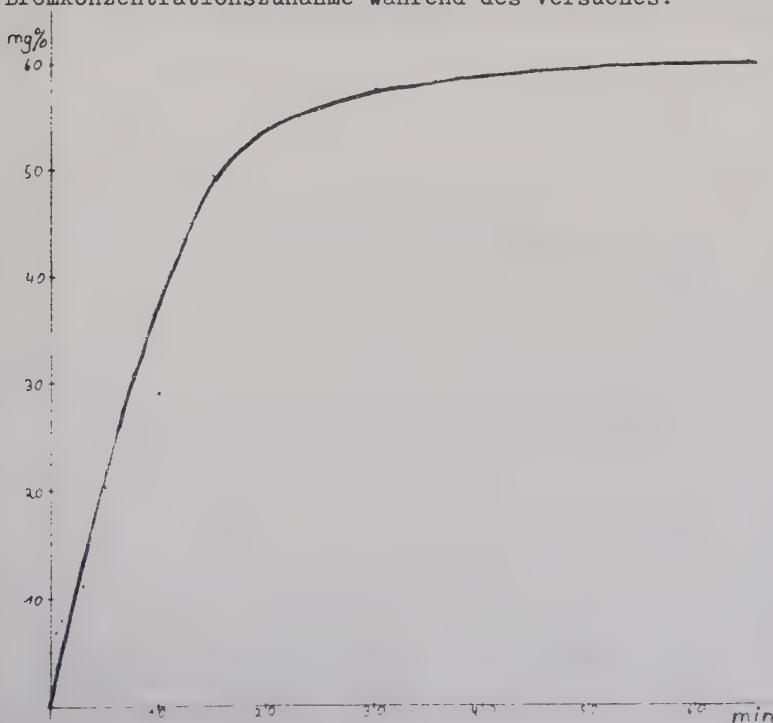
Zusammensetzung: Acetylbromdiaethylacetylcarbamid 50 mg
 Bromdiaethylacetylcarbamid 300 mg
 Bromisovalerianylcarbamid 150 mg
 Benzyl. Amygdal. 25 mg
 Diphenhydraminhydrochlorid 25 mg

Bromgehalt pro Tablette: 170,45 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	() ()	6,88 mg%	() ()
1 min:	o o	7,25 mg%	o o
3 min:	o o	11,34 mg%	o o
5 min:	o o	20,31 mg%	o o
10 min:	o o	29,00 mg%	o o
15 min:	o -o-	49,50 mg%	o -o-
30 min:	-o- "	57,68 mg%	o =o=
60 min:	-o- =o=	60,32 mg%	=o= =o=
	" "		" "

Beim Versuch mit 5 Tabletten fand ich nach 60 min. 4 nahezu erbsengroße Verklumpungen am Boden des Erlenmeyerkolbens.
 Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Halbmond

Firma: Much

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 350 mg
 Bromisovalerianylcarbamid 150 mg
 Benzyl. Amygdal. 25 mg
 Diphenhydraminhydrochlorid 25 mg

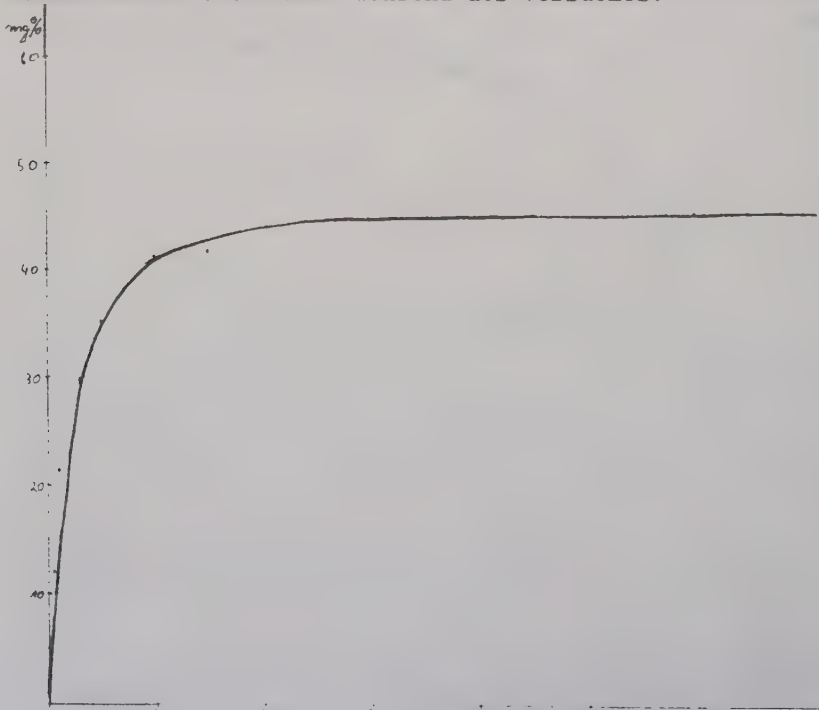
Bromgehalt pro Tablette: 172 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	0 o	11,95 mg%	0 0
1 min:	o o	21,33 mg%	0 o
3 min:	o o	29,75 mg%	0 o
5 min:	o -o-	35,10 mg%	o o
10 min:	o -o-	41,25 mg%	o -o-
15 min:	-o- "	41,65 mg%	o -o-
30 min:	-o-==e=	44,90 mg%	o ==e=
60 min:	=e==e=	45,08 mg%	=e==e=
	" "		" "

Beim Versuch mit 5 Tabletten fand ich nach 60 min. neben dem mehligen Bodensatz einige stecknadel bis erbsgroße Verklumpungen am Boden des Erlenmeyerkolbens.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Hoggar

Firma: Stada

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 500 mg

Diphenhydraminhydrochlorid 25 mg

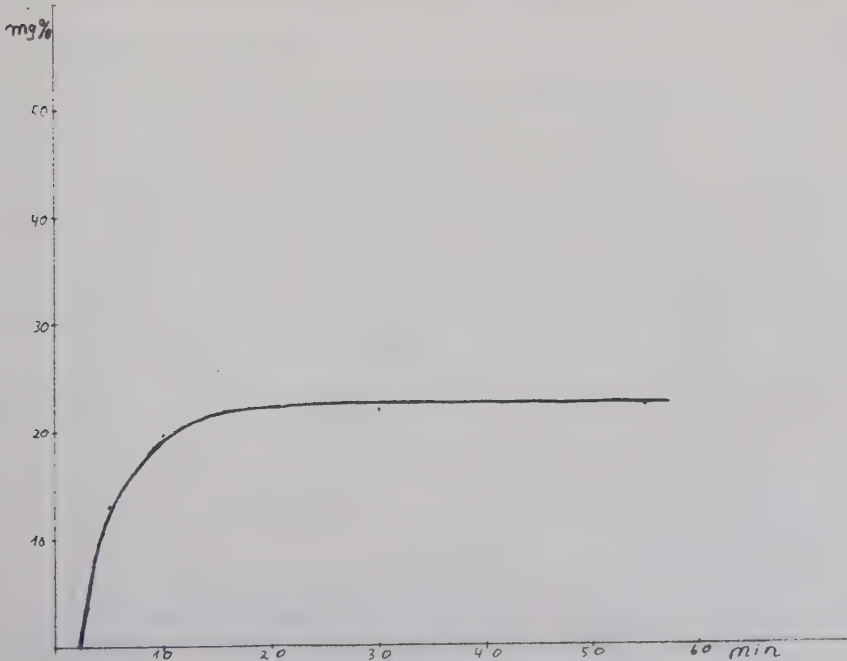
Bromgehalt pro Tablette: 169 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	-	-	-
1 min:	-	-	-
3 min:	() 0	3,78 mg%	() 0
5 min:	0 o	13,00 mg%	0 o
10 min:	o o	19,60 mg%	o o
15 min:	o -o-	21,45 mg%	o -o-
30 min:	-o-	21,65 mg%	o =o=
60 min:	-o-="=	21,85 mg%	=o-="=
	"		"

Beim Versuch mit 5 Tabletten fand ich nach 60 min. neben mehli-
gen Rückständen einige bis erbsgroße Verklumpungen am Boden
des Erlenmeyerkolbens.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Mezolun

Firma: Dr. H. Will

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 125 mg

Bromisovalerianylcarbamid 300 mg

Paracetamol 75 mg

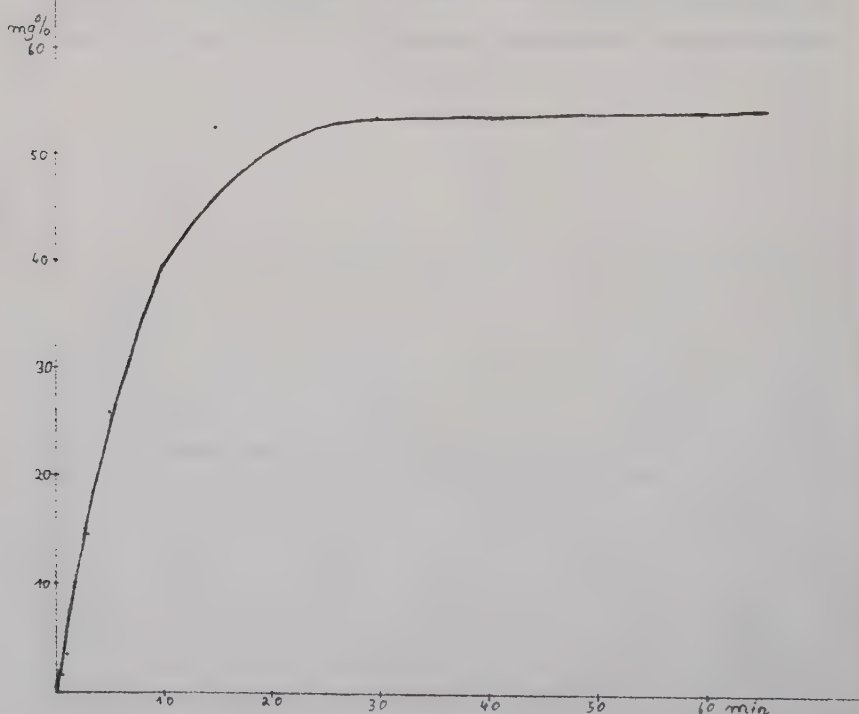
Bromgehalt pro Tablette: 149,95 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	0 0	1,60 mg%	0 0
1 min:	0 0	3,32 mg%	0 0
3 min:	0 0	17,00 mg%	0 0
5 min:	0 0	25,84 mg%	0 0
10 min:	0 -0-	39,22 mg%	0 0
15 min:	0 -0-	52,50 mg%	0 -0-
30 min:	-0-	53,28 mg%	0 -0-
60 min:	-0-	53,54 mg%	-0-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Pro-dormiga

Firma: Scheurich

Zusammenstzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 300 mg

Bromisovalerianylcarbamid 150 mg

3-(o-Methoxyphenoxy)-

1,2 propandiol 50 mg

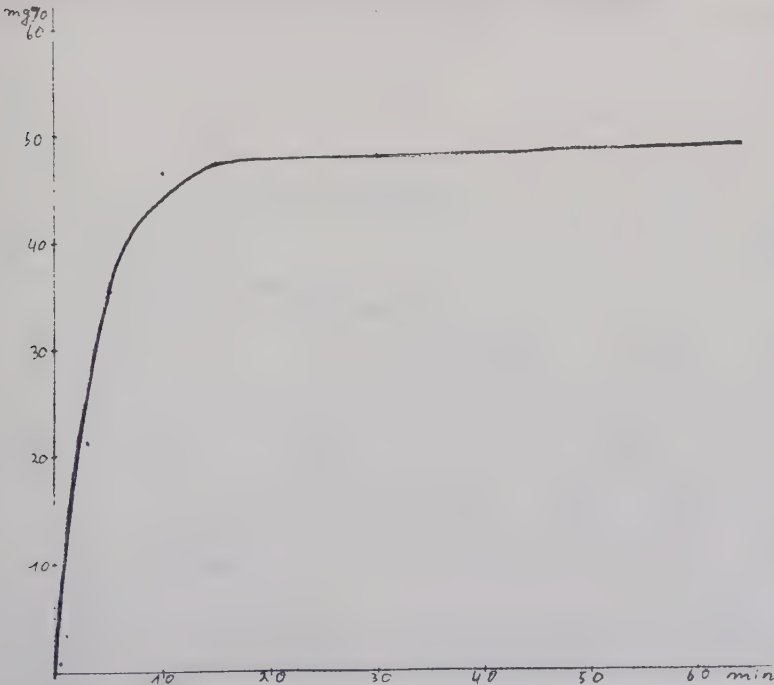
Bromgehalt pro Tablette: 155,25 mg

Zerfall und bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	() o	0,81 mg%	() 0
1 min:	o o	3,34 mg%	o o
3 min:	o o	21,25 mg%	o o
5 min:	o o	35,60 mg%	o o
10 min:	o -o-	46,50 mg%	o -o-
15 min:	-o-	47,38 mg%	-o-
30 min:	-o-	48,06 mg%	-o-
60 min:	-o-	49,00 mg%	-o-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Rebuso

Firma: Ravensberg

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 200 mg
 Bromisovalerianylcarbamid 150 mg
 2 Methyl-3(o-tolyl)-
 4(3H)-chinazolon 200 mg

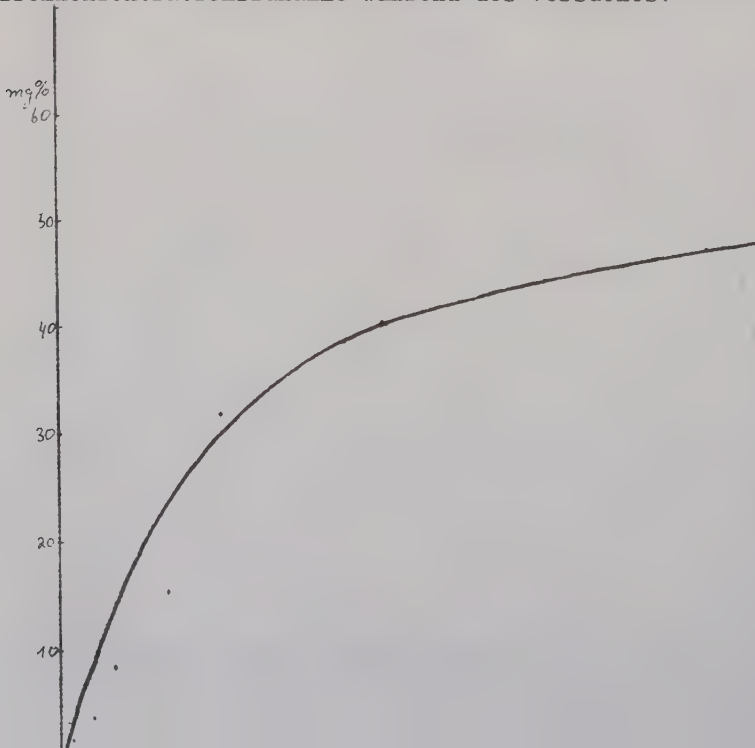
Bromgehalt pro Tablette: 121,4 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	() ()	0,97 mg%	() ()
1 min:	() 0	1,99 mg%	() ()
3 min:	() 0	4,06 mg%	() 0
5 min:	() 0	8,67 mg%	() 0
10 min:	0 0	15,21 mg%	() 0
15 min:	0 0	31,95 mg%	0 0
30 min:	0 0	40,11 mg%	0 -0-
60 min:	0 -0-	47,19 mg%	0 -0-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Sekundal

Firma:Woelm

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 250 mg

Bromisovalerianylcarbamid 350 mg

Bromgehalt pro Tablette:

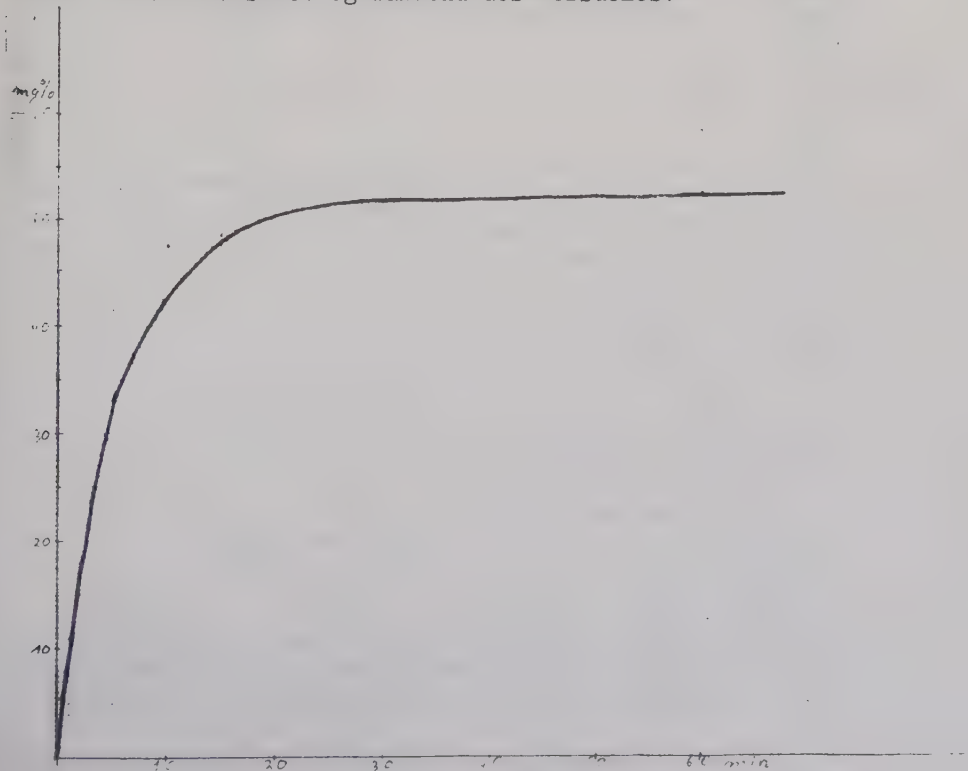
210,1 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	0 o	5,21 mg%	0 0
1 min:	o o	10,98 mg%	0 o
3 min:	o o	23,67 mg%	o o
5 min:	o -o-	33,00 mg%	o -o-
10 min:	o -o-	47,53 mg%	o -o-
15 min:	-o-	48,42 mg%	-o-
30 min:	-o-	51,78 mg%	-o-
60 min:	-o-	52,52 mg%	-o-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentrationsanstieg während des Versuches:



Somnurol

Firma: Synochem

Zusammensetzung: Bromisovalerianylcarbamid 300 mg

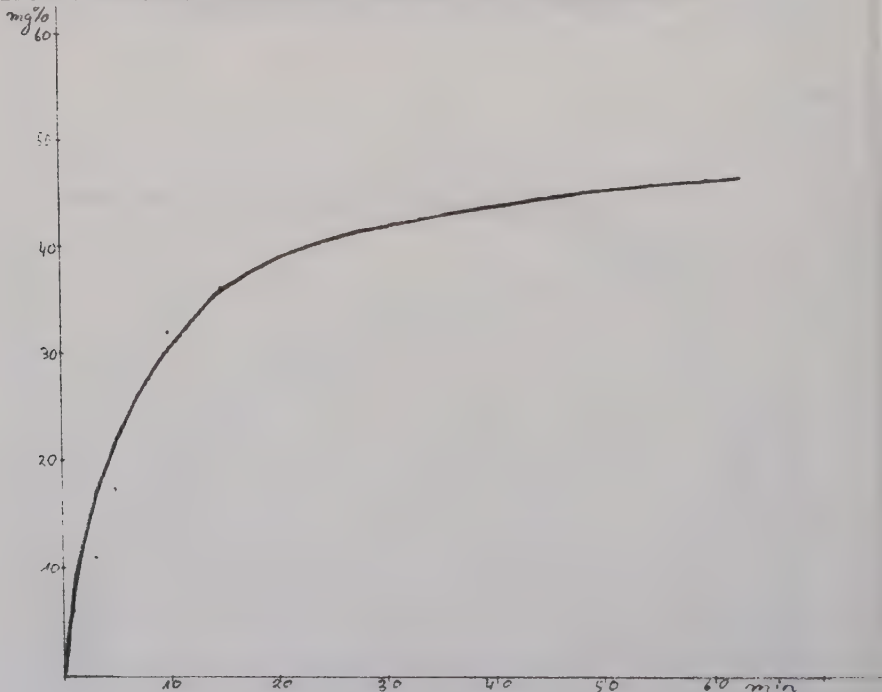
Bromgehalt pro Tablette: 107,7 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	0 0	2,41 mg%	() 0
1 min:	0 0	6,12 mg%	0 0
3 min:	0 0	10,98 mg%	0 0
5 min:	0 0	17,34 mg%	0 0
10 min:	0 -0-	31,92 mg%	0 0
15 min:	0 -0-	36,05 mg%	0 -0-
30 min:	-0-	41,65 mg%	0 -0-
60 min:	-0-	45,82 mg%	-0-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehrliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Tempidorm

Firma: Roland

zusammensetzung: Ca cyclohexenyläthylbarbituric 65 mg
 Ca amyl-allyl-barbituric 125 mg
 Bromdiaethylacetylcarbamid 65 mg
 Bromisovalerianylcarbamid 30 mg

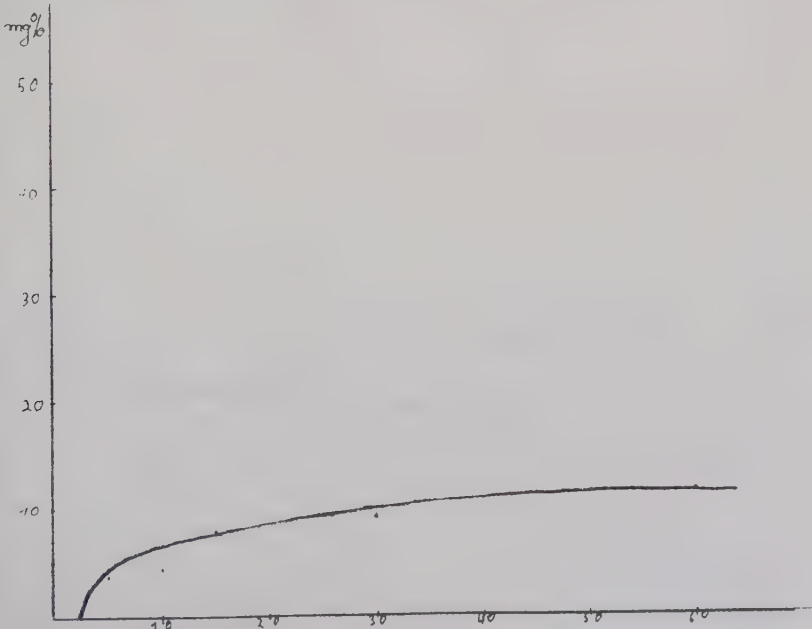
Bromgehalt pro Tablette: 32,74 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	-	-	-
1 min:	-	-	-
3 min:	() ()	2,00 mg%	() ()
5 min:	() ()	3,69 mg%	() ()
10 min:	() 0	4,12 mg%	() ()
15 min:	() 0	7,91 mg%	() ()
30 min:	() 0	8,65 mg%	() 0
60 min:	0 0	11,50 mg%	() 0

5 Tabletten nach 60 min. nur etwa zur Hälfte zerfallen, keine Verklumpungen.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Selbstgefertigte Tabletten

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 300 mg

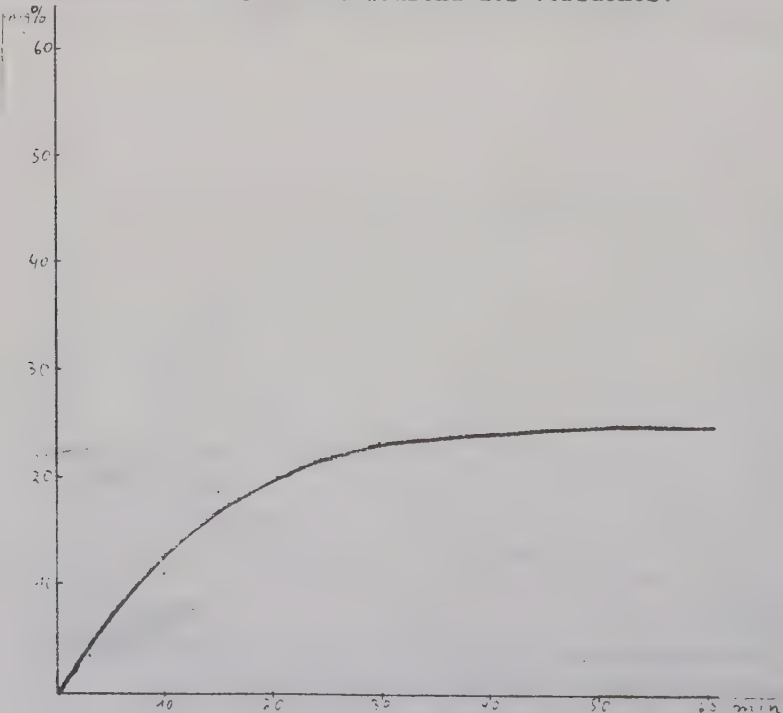
Bromgehalt pro Tablette: 101,4 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	() 0	0,36 mg%	() ()
1 min:	0 0	1,54 mg%	() 0
3 min:	0 0	3,56 mg%	0 0
5 min:	0 0	7,22 mg%	0 0
10 min:	0 0	10,92 mg%	0 0
15 min:	0 -0-	18,36 mg%	0 0
30 min:	0 -0-	23,35 mg%	0 0
60 min:	0 -0-	24,47 mg%	0 -0-

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: mehliger Rückstand.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Selbstgefertigte Tabletten

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 300 mg

Diphenhydraminhydrochlorid 25 mg

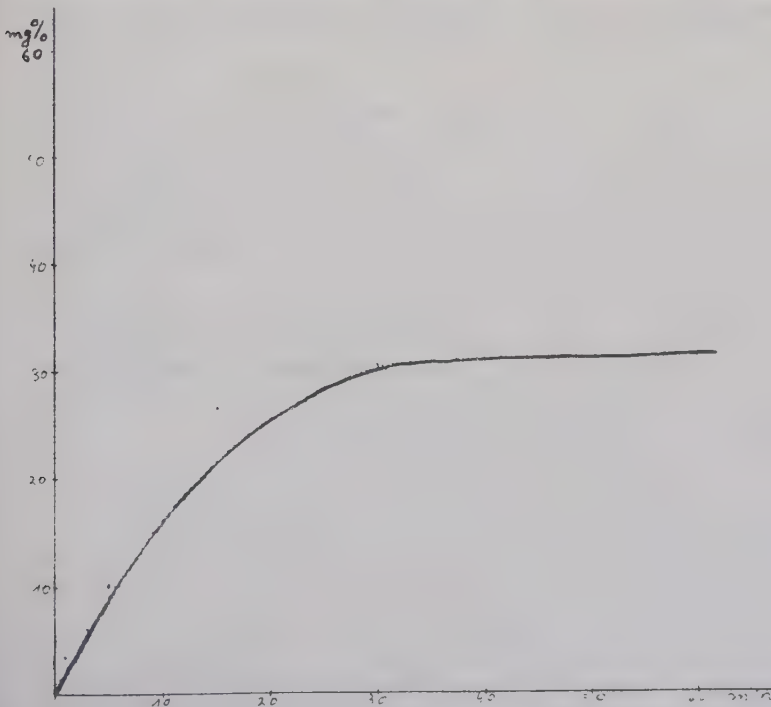
Bromgehalt pro Tablette: 101,4 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten:

30 sec:	() 0	1,20 mg%	() 0
1 min:	0 0	3,67 mg%	() 0
3 min:	0 o	5,98 mg%	0 0 ,
5 min:	0 o	10,07 mg%	0 o
10 min:	o o	16,00 mg%	0 o
15 min:	o -o-	26,46 mg%	o -o-
30 min:	-o- "	30,67 mg%	o =o=
60 min:	-o- =o=	31,40 mg%	=o==o=
	" "		" "

Beim Versuch mit 5 Tabletten nach 60 min: einige bis erbsgroße Verklumpungen am Boden des Erlenmeyerkolbens.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Selbstgefertigte Tabletten

Zusammensetzung: Bromdiaethylacetylcarbamid 300 mg

Diphenhydraminhydrochlorid 50 mg

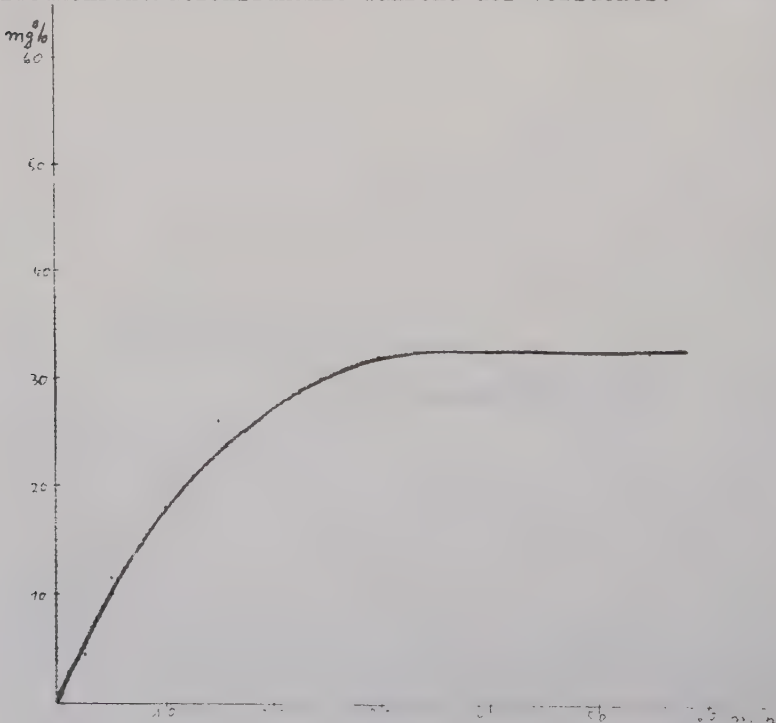
Bromgehalt pro Tablette: 101,4 mg

Zerfall und Bromgehalt einer Tablette, Zerfall von 5 Tabletten::

30 sec:	() 0	0,78 mg%	() 0
1 min:	0 0	2,98 mg%	0 0
3 min:	0 0	4,60 mg%	0 0
5 min:	0 0	11,45 mg%	0 0
10 min:	0 0	17,78 mg%	0 -0-
15 min:	0 -0-	26,10 mg%	0 -0-
30 min:	-0- "	31,98 mg%	0 -0-
60 min:	-0-="	32,06 mg%	=0="
	"		"

Beim zerfall von 5 Tabletten nach 60 min: neben mehligen Rückständen einige erbsgroße Verklumpungen am Boden des Erlenmeyerskolbens.

Bromkonzentrationszunahme während des Versuches:



Zusammenfassung der genannten Ergebnisse:

1 Tablette			5 Tabletten	
	Zerfall	Klumpung	Zerfall	deutliche Klumpung
1. Abasin ^R	10 min.	—	30 min.	—
2. Adalin ^R	15 min.	—	30 min.	—
3. Addisomnol ^R	60 min.	kaum Zerfall	60 min.	kaum Zerfall
4. Bersicaran ^R	15 min.	—	30 min.	—
5. Bromural ^R	15 min.	—	30 min.	—
6. Dolestan ^R	15 min.	60 min.	15 min.	30 min.
7. Halbmond ^R	10 min.	30 min.	10 min.	30 min.
8. Hoggar ^R	15 min.	60 min.	15 min.	30 min.
9. Mezolun ^R	10 min.	—	15 min.	—
10. Pro-dormiga ^R	10 min.	—	10 min.	—
11. Rebuso ^R	60 min.	—	60 min.	—
12. Sekundal ^R	5 min.	—	5 min.	—
13. Somnurol ^R	10 min.	—	15 min.	—
14. Tempidorm ^R	60 min.	kaum Zerfall	60 min.	kaum Zerfall
15. Carbromal	15 min.	—	60 min.	—
16. Carbromal 300 mg Diphenhydramin 25 mg	15 min.	60 min.	15 min.	30 min.
17. Carbromal 300 mg Diphenhydramin 50 mg	15 min.	60 min.	15 min.	30 min.

1. Beobachtungen des Zerfalls:

Es zeigte sich, daß mit Ausnahme von Addisomnol^R, Tempidorm^R und Rebuso^R alle geprüften Tabletten innerhalb der ersten 15 Minuten mit unterschiedlicher Geschwindigkeit zerfallen waren.

Addisomnol^R und Tempidorm^R zeigten auch nach 60 minütiger Beobachtung lediglich einen Zerfall in grobe Bestandteile. Rebuso^R war nach 30 Minuten in körniges Granulat zerfallen und erst nach 60 Minuten bis auf mehligte Rückstände aufgelöst.

Diese drei Medikamente entsprechen somit nicht den Anforderungen des DAB, in welchem ein Zerfall innerhalb 15 Minuten gefordert wird.

Ein Fehler in der Herstellung, so etwa ein zu hoher Preßdruck oder eine falsche Verwendung von Bindemitteln, ist auf Grund der oben genannten Beobachtungen nicht auszuschließen.

Bei den Diphenhydraminhydrochlorid-haltigen Tabletten (Hoggar^R, Halbmond^R und Dolestan^R) lagen nach 60 minütiger Versuchsdauer winzige bis stecknadelkopfgroße Verklumpungen vor, die bei Halbmond^R schon nach 30 Minuten auftraten.

Das heißt: die Zerfallszeit der meisten Tabletten beträgt 15 Minuten, Diphenhydraminhydrochlorid-haltige zeigen jedoch nach ihrem Zerfall Verklumpungserscheinungen.

Diese Feststellung ist in sofern von Bedeutung, da anscheinend erst nach Auflösung in alle chemischen Bestandteile eine Verklumpungswirkung eintritt und nicht etwa in irgendwelchen Zerfallsvorstufen.

2. Untersuchung des Bromgehaltes:

Die bei jedem einzelnen Versuch entnommenen Proben ergaben einen dem Zerfall angeglichenen Bromgehalt, der in den gezeigten Kurven die beobachteten Zerfallsstufen ergänzt.

Das heißt, mit dem schnellen Zerfall in den ersten 15 Minuten steigt auch die Kurve der Bromkonzentration steil an und erreicht bei etwa 15 Minuten ihr Maximum.

Lediglich bei den 3 Tabletten ohne Zerfallsneigung zeigen die Bromkonzentrationskurven einen sehr langsamen Anstieg und im Vergleich zu den restlichen Tabletten einen sehr niedrigen Bromwert. Dies festigt die Aussage über ihren schlechten Zerfallscharakter.

Die Diskrepanz zwischen den von mir gemessenen Bromwerten und dem errechneten absoluten Bromgehalt für jeweils eine Tablette ist mit den Angaben von C. Clark zu erklären. Er beschreibt nämlich die Löslichkeit für:

Acetylbromdiaethylacetylcarbamid in Wasser von	1-1000
Bromdiaethylacetylcarbamid	" " " 1-3000
Bromisovalerianylcarbamid	" " " 1- 500 (7)

Mit den von Clark beschriebenen Sättigungswerten lassen sich die mehligten Rückstände und die schnelle Bromsättigung in den gemachten Versuchen erklären, da jede Tablette, um gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, in nur 100ml aufgelöst wurde und somit mit weit niedrigeren als den von Clark im Einzelfall geforderten Verdünnungen gearbeitet wurde.

Meine Versuche sollten lediglich die Beziehung zwischen Zerfall und Bromkonzentration, beziehungsweise die Abhängigkeit des Bromkonzentrationsanstiegs vom Zerfall in den ersten 15 Minuten verdeutlichen und nicht den von den Firmen angegebenen Bromgehalt pro Tablette untersuchen.

3. Versuchsreihe mit jeweils 5 Tabletten:

Um die Verklumpungsneigung näher zu untersuchen, wurde eine Versuchsreihe mit je 5 Tabletten einer Firma durchgeführt. Wie die in den vorherigen Versuchen gemachten Beobachtungen zeigten, zerfielen auch 5 Tabletten einer Spezie in 15-30 Minuten bis auf mehrlige Restbestände.

Addisomnol^R, Tempidorm^R und Rebuso^R stellten jedoch auch in diesem Versuch eine Ausnahme dar, denn auch hier waren sie nur in einzelne größere Frakmente zerbrochen, beziehungsweise erst nach 60 Minuten zerfallen.

Die bei Diphenhydraminhydrochlorid-haltigen Tabletten (Halbmond^R, Hoggar^R, Dolestan^R) gemachten Beobachtungen, wurden ebenfalls bestätigt, da im Versuch mit diesen Tabletten nach raschem, 15-30 minütigem, vollständigem Auflösen, bei 60 Minuten eine starke Verklumpung vorlag.

Zur Erhärtung der These von der Abhängigkeit zwischen chemischer Zusammensetzung und um die Wirkung von Hilfsstoffen auszuschließen, preßte ich Tabletten aus den pulverisierten Grundbestandteilen Carbromal und Diphenhydraminhydrochlorid in zwei verschieden starken Konzentrationen (300/25 und 300/50mg). Diese Zusammensetzungen entsprechen in etwa den auf dem Markt befindlichen Tabletten.

Im Versuch mit diesen Tabletten zeigten sich nach 15 minütigem fast restlosem Zerfall ebenfalls Verklumpungserscheinungen bei 60 minütiger Versuchsdauer.

Auch der Zerfall von selbstgepreßten, reinen Bromharnstoff enthaltenden Tabletten, verstärkte die gemachten Beobachtungen, da sich diese Preßlinge, wie die entsprechenden im Handel befindlichen, im vorgeschriebenen Zeitraum auflösten und anschließend keine Veränderung mehr zeigten.

Nach den erzielten Ergebnissen verzichtete ich auf eine Hauptprüfung des Zerfalls von Tabletten, die laut Deutschem Arzneibuch bei Zweifel am Zerfall einer Tablette vorgeschrieben wird.

Dies geschah aus folgenden Überlegungen:

Bei der Hauptprüfung wird ein Gerät benutzt, in dem die Tabletten unter gleichen äußeren Bedingungen wie in meinem Versuch zerfallen sollen, jedoch nach 15 Minuten ein siebähnliches Drahtgeflecht passiert haben müssen.

Die Konsequenz meiner Beobachtungen wäre, daß lediglich beim Versuch mit Addisomnol^R, Tempidorm^R und Rebuso^R Rückstände auf dem Sieb bleiben würden. Alle anderen Tabletten würden wie gefordert, nach 15 minütigem Aufenthalt in der magensaftähnlichen Lösung in ihren zerfallenen Bestandteilen das Sieb passiert haben. Auch die Diphenhydraminhydrochlorid-haltigen Tabletten würden, da sie wie die übrigen zunächst zerfallen, durch das Drahtgitter fallen, jedoch nach 60 Minuten Verklumpungserscheinungen am Boden des Prüfgefäßes zeigen.

Da das Kriterium für den Zerfall lediglich in der Passage durch das Lieb besteht, würden die Diphenhydraminhydrochlorid-haltigen Tabletten unauffällig die Hauptprüfung passieren und ihre später auftretenden, wahrscheinlich schädlich wirkenden Veränderungen nicht erkannt werden!

Zusammenfassend stelle ich fest, daß die von mir geprüften Tabletten Addisomnol^R, Tempidorm^R und Rebuso^R der Firmen Synochem, Bika und Ravensberg nicht dem im Deutschen Arzneibuch vorgeschriebenen Zerfall in einer bestimmten Zeit entsprechen und als Folge nach ihre Einnahme nur eine langsam eintretende Wirkung zeigen dürften.

Die protrahierte Lösung könnte, um eine normal eintretende Wirkung zu erzielen, eine höhere zu verabreichende Dosis dieser nicht verschreibungspflichtigen Medikamente erfordern. Bei der Einnahme von mehreren Tabletten wären jedoch vermehrte Tablettenrestfrakmente im Magen-Darm-Trakt und damit Schäden der Schleimhaut nicht auszuschließen!

Auch die Medikamente Halbmond^R, Hoggar^R und Dolestan^R der Firmen Much und Stada könnten durch ihre Verklumpungserscheinungen und eventuelles Anhaften an der Magenwand Reizungen und somit Schäden hervorrufen.

Zudem müßte bei einer Zerfallsprüfung von Bromharnstoff und Diphenhydraminhydrochlorid-haltigen Tabletten neben ihrem korrekten 15 minütigen Zerfall besonders auf die später auftretenden Verklumpungserscheinungen geachtet werden!

Literaturverzeichnis:

1. Deutsches Arzneibuch 7. Ausgabe, 1968, Seite 1415-1417
2. Prof. Dr. W. A. Ritchel, Die Tablette, 1966 Aulendorf, Seite 282
3. Prof. Dr. W. A. Ritchel, Die Tablette, 1966 Aulendorf, Seite 288
4. Prof. Dr. G. Hauck, Archiv für Toxologie 23, 11.3.68 Freiburg, Seite 273-282, "Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten in Blut, Urin und Gewebe."
5. Prof. Dr. G. Hauck, Zeitschrift für analytische Chemie, 1968 Freiburg, "Bestimmung toxologisch wichtiger Elemente in biologischem Material mittels Röntgenfluoreszenzanalyse."
6. Prof. Dr. R. Voigt, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 1973 Bornschein, Seite 197
7. E. G. C. Clarke, Isolation and Identification of Drugs, 1969 London

LEBENS LAUF

5.5.1948	in Freudenberg/Siegen geboren
1953	Volksschule Freudenberg
1955	Volksschule Rheda
1957	Städt.Gymnasium Wiedenbrück
1966	Reifeprüfung
1967-68	Bundeswehr
1969 SS	Beginn des Studiums der Medizin an der Universität München
1970/71	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1972	Ärztliche Vorprüfung
17.12.75	Ärztliche Prüfung

